Les hypercholestérolémies

Prise en charge et prescription raisonnée

Dr Matthieu CALAFIORE – Formathon 2015

Etat des lieux

- Pratique courante en médecine générale
- Polémique :
  - Publication du Pr Even et Debré (La vérité sur le Cholestérol – Broché)
  - Recommandations françaises : 2010
  - Avis contradictoires des sociétés de cardiologie
  - Mise sous demande d'accord préalable de certaines molécules en France

Etat des lieux (2)

- Indications à clarifier selon
  - Antécédents
  - Niveau de prévention recherché
- Efficacité des molécules ?
- Que faire en pratique courante ?

Traiter selon un risque ?

- ***Risque*** : informations populationnelles appliquées au niveau individuel
- La prédiction du ***risque*** = prédiction de la quantité de la diminution de risque attendue
- La probabilité qu'un traitement soit utile est toujours inférieure à la probabilité d'accident
- Comprendre le ***risque*** est difficile (variabilité de perception)
- 10% de ***risque*** d'avoir un accident = 90% de chances de ne pas l'avoir !

(d'après Congrès du CNGE 2014)

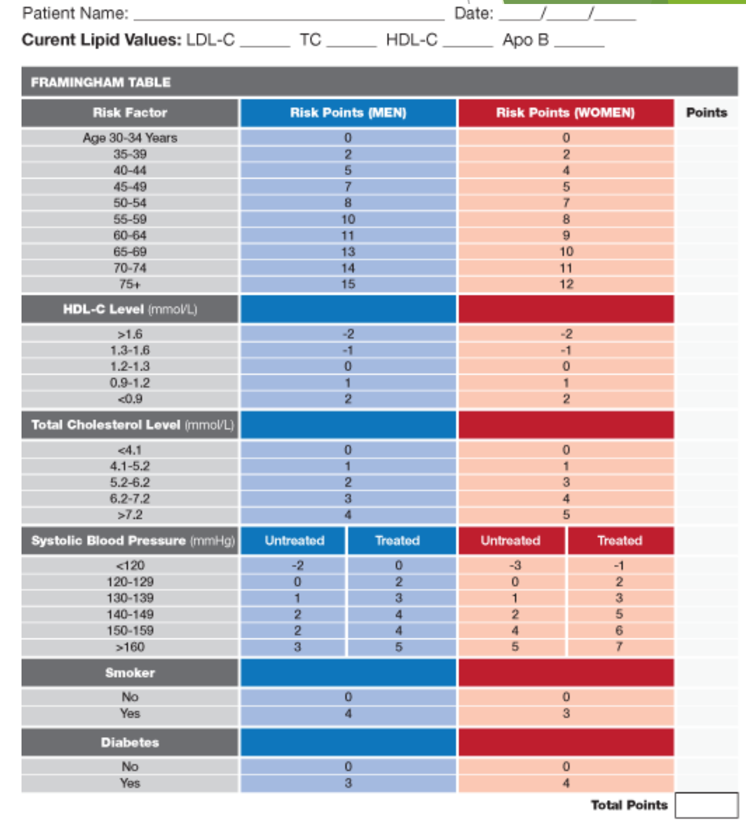
Quid des échelles ?

- Nombreuses échelles/scores.
- Buts ?
  - Orienter la prescription
  - Classer les individus selon un gradient de risque réel : **discrimination**
    - Equations de risque : performances très similaire
  - Estimer le niveau de risque absolu correctement : **calibration**
    - La calibration n'a pas d'importance majeure pour l'estimation du rapport bénéfice risque, les différences entre équations demeurant assez modeste
    - Mais elle peut être très importante dans le positionnement par rapport à un seuil

(d'après Congrès du CNGE 2014)

Quid des échelles ? (2)

- Sociétés américaines : équation PCRA (Pooled Cohort Risk Assessment)
  - Sous-estime le risque chez les jeunes, notamment les femmes, par rapport à Framingham, jusqu'à 6 fois moins…
- Deux autres principales échelles :
  - Framingham :
    - nombreuses évaluations
    - Evalue essentiellement mortalité et risque d'accidents CV
    - Surestime le risque d'IDM mortel chez l'homme



Patient Name: ______________________ Date: ____/____/____

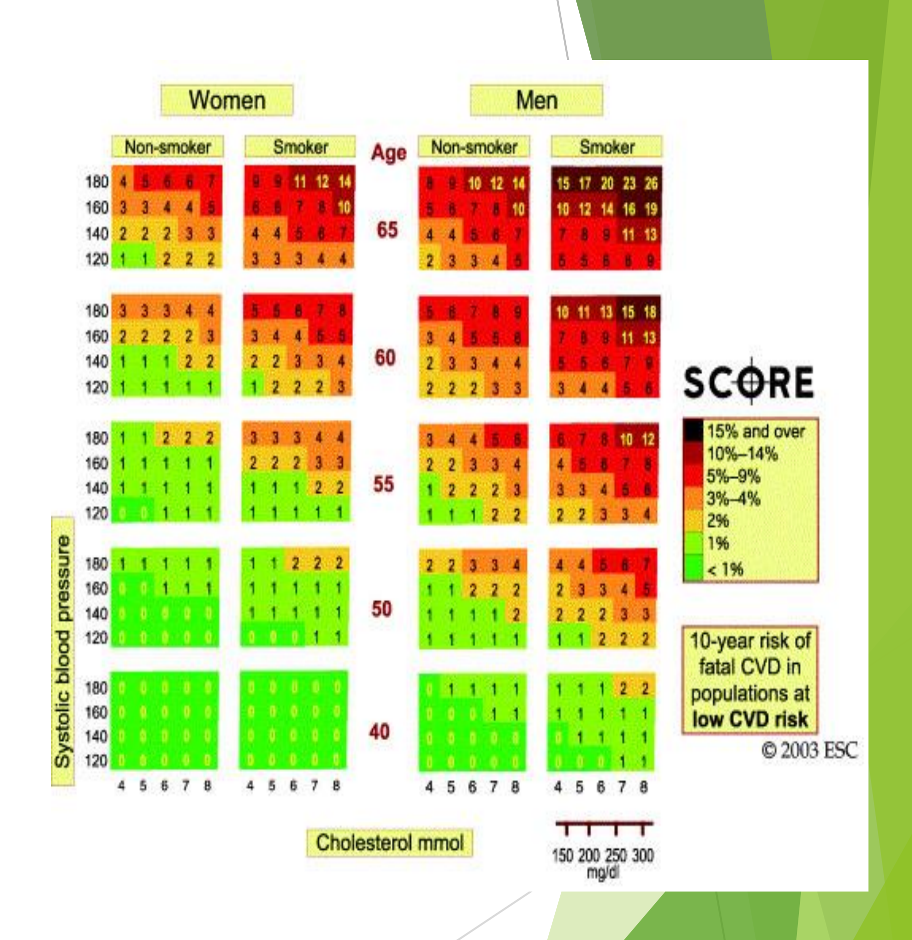
Curent Lipid Values: LDL-C _____ TC _____ HDL-C _____ Apo B _____

FRAMINGHAM TABLE

Risk Factor	Risk Points (MEN)		Risk Points (WOMEN)		Points
Age 30-34 Years	0		0		
35-39	2		2		
40-44	5		4		
45-49	7		5		
50-54	8		7		
55-59	10		8		
60-64	11		9		
65-69	13		10		
70-74	14		11		
75+	15		12		
HDL-C Level (mmol/L)					
>1.6	-2		-2		
1.3-1.6	-1		-1		
1.2-1.3	0		0		
0.9-1.2	1		1		
<0.9	2		2		
Total Cholesterol Level (mmol/L)					
<4.1	0		0		
4.1-5.2	1		1		
5.2-6.2	2		3		
6.2-7.2	3		4		
>7.2	4		5		
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Untreated	Treated	Untreated	Treated	
<120	-2	0	-3	-1	
120-129	0	2	0	2	
130-139	1	3	1	3	
140-149	2	4	2	5	
150-159	2	4	4	6	
>160	3	5	5	7	
Smoker					
No	0		0		
Yes	4		3		
Diabetes					
No	0		0		
Yes	3		4		
				Total Points	

Quid des échelles ? (3)

- SCORE :
  - issu d'une méta-analyse européenne
  - Evalue la mortalité cardio-vasculaire
  - Devrait être préférée en France



Quid des échelles ? (4)

- Prennent en compte :
  - Systématiquement
    - Age et sexe
    - PAS
    - Cholestérol total
    - Diabète
  - Parfois
    - PAD
    - Hypertrophie ventriculaire gauche
    - Clairance de la créatinine
    - Tabagisme

Quid des échelles ? (5)

Sexe	F	H	F	H	F	H	F	H
Age	40	40	50	50	60	60	70	70
Cholestérol total	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5	6,5
Cholestérol HDL	2	2	2	2	2	2	2	2
PAS	160	160	160	160	160	160	160	160
Tabagisme	0	0	0	0	0	0	0	0
HVG - ECG	0	0	0	0	0	0	0	0
DT2	0	0	0	0	0	0	0	0
Framingham DCCV	0,17%	0,55%	0,53%	1,50%	1,78%	4,21%	5,23%	10,35%
SCORE	0,11%	0,57%	0,63%	2,05%	2,41%	5,43%	7,05%	11,83%
Framingham MCV	4,30%	5,78%	8,43%	12,47%	13,52%	20,81%	19,17%	29,85%
PCRA	0,70%	1,40%	1,70%	4,40%	4,80%	11,30%	14,30%	23,80%

(d'après Congrès du CNGE 2014)

Objectifs de traitement ? : les seuils associés au bénéfice…

- Seuil de cholestérolémie ?
- Niveau de baisse de cholestérolémie minimale nécessaire ?
- Niveau de risque minimal nécessaire ?
- AUCUN SEUIL LEGITIME
- Deux fondements de la définition d'un seuil
  - Politique, médico-économique
  - Rapport bénéfice / risque (RBR)

Objectifs de traitement ? (2) : Efficacité quelque soit le taux de cholestérolémie initial

Evènements cardiovasculaires majeurs : RR = 0,76 ; IC95 = 0,72-0,81

Total cholesterol (mmol/L)			
<5·0	360/2030(17·7%)	472/2042(23·1%)	0·44
≥5·0 <6·0	744/3942(18·9%)	964/3941(24·5%)	
≥6·0	929/4297(21·6%)	1149/4284(26·8%)	
LDL cholesterol (mmol/L)			
<3·0	598/3389(17·6%)	756/3404(22·2%)	0·10
≥3·0 <3·5	484/2549(19·0%)	646/2514(25·7%)	
≥3·5	951/4331(22·0%)	1183/4349(27·2%)	

LDL < 1,17 g/l ou > 1,37 g/l

Heart Protection Study. Lancet 2002

Objectifs de traitement ? (3)

- Notion de seuil de LDL-c à atteindre :
  - Remise en question
  - Cibler un risque cardio-vasculaire plutôt qu’un seuil de LDL-c

- Hypocholestérolémiants : pas d’effets favorables chez tous les patients :
  - insuffisance cardiaque sévère
  - insuffisance rénale terminale

Objectifs de traitement ? (4)

- Autres cas : Hypocholestérolémiants (notamment les statines)
  - Effet bénéfique
  - A mettre en balance avec les effets iatrogènes :
    - douleurs musculaires
    - myocytolyses réversibles ou non
    - risque accru de diabète

Quelle prévention ?

- Prévention primaire : sans antécédent clinique CV ni diabète

  - Evaluation des risques à réaliser
  - Faible diminution de morbi-mortalité
  - Prévalence non négligeable d'effets indésirables iatrogènes

Quelle prévention ? (2)

- Prévention primaire
  - Pas de recommandation de traitement par statine chez les patients de plus de 75 ans.
- Prévention secondaire et tertiaire :
  - Prescrire une statine
  - Choisir parmi celles ayant fait la preuve d'une diminution de morbi-mortalité

Quelle molécule choisir ?

- Tous les traitements ont un impact plus ou moins prononcé sur le cholestérol et notamment le LDL-c
- Tous n'ont pas fait la preuve de leur efficacité en termes de morbi-mortalité.
- Les Fibrates :
  - pas de preuve d'une efficacité sur la mortalité globale
  - profil d'effets indésirables conséquent
  - A éviter!

Quelle molécule choisir ? (2) Statines vs Fibrates

	Statines	Fibrates
Références	Cochrane 2013	Lancet 2010
Mortalité totale	**RRR = 16%**	**NS**
Mortalité CV	RRR = 17%	NS
IDM	RRR = 27%	RRR = 13%
AVC	**RRR = 22%**	**NS**

Quelle molécule choisir ? (3) Efficacité des statines. Ex : IDM

Etudes	Risque de base à 10 ans	RRR	Bénéfice absolu $_{5ans}$	NNT_{5ans}
CARDS (dt2)	22,5%	-36%	4%	**25**
HPS	23,6%	-27%	3,1%	**32**
WOSCOPS	14,8%	-31%	2,4%	**41**
JUPITER	3,7%	-54%	1,0%	**100**
MEGA	1,6%	-48%	0,4%	**250**

Quelle molécule choisir ? (4)

- Parmi les statines
  - Simvastatine
  - Pravastatine

  - NB : Atorvastatine = légère diminution des évènements cardio-vasculaires comparativement à la pravastatine, mais effets iatrogènes musculaires et hépatiques plus importants

Quelle molécule choisir ? (5)

- Rosuvastatine
  - Pas démontré clairement son efficacité en termes de morbi-mortalité comparativement aux statines de référence
  - Semble exposer à un risque accru de diabète et d'effets indésirables musculaires et rénaux
- Ezetimibe, seule ou associée à une statine
  - Aucun intérêt clinique clairement établi
  - Expose par contre à une augmentation des effets indésirables musculaires
  - Effet cancérogène suspecté pour cette molécule

Que retenir en pratique ?

- Prévention primaire seule et à fortiori chez le patient de plus de 75 ans :

Pas de traitement

- En prévention secondaire ou tertiaire :

Pas de fibrates

rapport bénéfice/risque extrêmement défavorable

Que retenir en pratique ? (2)

- Prévention secondaire/tertiaire : Statine

Prescription impérative pour diminuer la morbi-mortalité

  - sauf contre-indication, insuffisance cardiaque sévère ou insuffisance rénale terminale

- Pravastatine ou la Simvastatine
- Atorvastatine utilisable mais profil d'effet indésirables iatrogènes plus défavorable.

Que retenir en pratique ? (3)

- Aucune donnée actuelle pour privilégier la rosuvastatine en termes de rapports bénéfice/risques.

- Aucun intérêt à prescrire l'ezetimibe

Que retenir en pratique ? (4)

- Aucun dosage de LDL-c n'est nécessaire, sauf en cas de doute sur l'observance
- Aucune cible de LDL-c n'est recommandée

Merci de votre attention

Avez-vous des questions ?